

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Ketoprofen merupakan obat OAINS dari turunan asam propionat yang memiliki khasiat sebagai antipiretik, antiinflamasi dan analgesik pada terapi rheumatoid arthritis akut dan kronis serta untuk pengobatan pada *ostheoarthritis* (Mc Evoy, 2002). Ketoprofen bekerja dengan cara menghambat *cyclooxygenase* (COX) secara non selektif, menghambat leukotrin, menstabilkan membran lisosomal serta memiliki sifat antagonis terhadap bradikinin (Goodman and Gilman, 2007; Katzung, 2002). Terapi secara oral dengan ketoprofen sangat efektif dilakukan karena waktu paruhnya yang relatif pendek yaitu sekitar 2 jam, tetapi ketoprofen dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan berupa iritasi pada lambung dan seperti obat peroral lainnya ketoprofen mengalami *first pass metabolism* sehingga akan mempengaruhi bioavailabilitas obat dalam plasma (Shargel dan Andrew, 2005). Salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan sistem penghantaran obat melalui rektal

Obat yang absorpsinya tidak baik di saluran cerna merupakan hal yang penting untuk diperhatikan dalam pemilihan rute pemberian obat karena berpengaruh pada bioavailabilitas. Ketoprofen yang beredar dipasaran memiliki berbagai bentuk sediaan antara lain adalah kapsul, tablet, parenteral/injeksi ampul, supositoria, dan topikal. Beberapa produk ketoprofen yang dipasaran diantaranya adalah Kaltrofen, Profenid, dan Pronalges (Ping *et al.*, 2015).

Obat golongan OAINS memiliki *target sites* dengan aksi yang sistemik (Philip A and Philip B, 2010). Untuk mencapai *target sites* dengan aksi sistemik ketoprofen dapat diberikan melalui rute parenteral maupun rektal. Menurut Reynold (1993) ketoprofen diabsorpsi secara baik jika diberikan secara *intramuscular* atau rektal, dan sedikit diabsorpsi jika diberikan secara topikal. Pemberian ketoprofen melalui rute parenteral dengan rektal bila dibandingkan masih lebih baik melalui rute rektal. Hal ini dikarenakan hasil penelitian yang dilakukan oleh Kokki, Tuomilehto and Tuovinen (2000) menunjukkan bahwa pemberian ketoprofen melalui rute rektal dalam bentuk sediaan supositoria diabsorpsi lebih baik dibandingkan pemberian dalam bentuk intravena. Pemberian obat melalui rektal dapat menghasilkan efek lokal maupun sistemik. Beberapa macam bentuk sediaan obat yang dapat diberikan melalui rute rektal antara lain yaitu supositoria, gel, aerosol, larutan dan salep (Allen, Popovich and Ansel, 2013).

Supositoria merupakan salah satu dari bentuk sediaan yang pemberiannya melalui rektal yang dapat memberikan efek lokal maupun sistemik. Supositoria adalah sediaan padat dengan berbagai bentuk dan bobot yang dimasukkan ke lubang tubuh (umumnya rektal, vaginal, atau uretral), kemudian meleleh, melarut, dan melepaskan kandungan obatnya sehingga menghasilkan efek obat (Depkes R.I, 2014). Supositoria sangat cocok untuk menggantikan obat yang memiliki efek samping pada saluran cerna, namun sediaan supositoria memiliki beberapa kekurangan antara lain yaitu ketersediaan hayati bahan obat dari supositoria sangat ditentukan oleh kondisi distribusi zat aktif di dalam sediaan, yang tergantung dari kelarutannya dalam basis supositoria. Pengaruh basis supositoria dan bahan penolong lainnya terhadap ketersediaan hayati bahan obat sangat kompleks sehingga tidak memungkinkan untuk memberlakukannya secara umum

(Voigt, 1994). Penggunaan supositoria yang kurang tepat yaitu terlalu dalam dapat mengakibatkan efek lintas pertama di hati, selain itu penggunaan supositoria juga kurang praktis dikarenakan mudah meleleh pada suhu kamar dan kurang nyaman jika digunakan.

Bentuk sediaan gel menjadi pilihan dari bentuk sediaan rektal lain. Gel memiliki beberapa keunggulan antara lain yaitu memiliki kemampuan penyebarannya baik, pelepasan obatnya baik, viskositas gel tidak dipengaruhi oleh suhu penyimpanan, selain itu penggunaan gel tidak meninggalkan rasa lengket dan mudah dicuci dengan air (Voigt, 1994).

Pada pembuatan gel, komponen yang terdapat didalamnya terdiri dari bahan aktif, *gelling agent*, dan bahan tambahan lainnya. *Gelling agent* merupakan komponen yang akan memberikan sifat kental dan gel yang diinginkan. Beberapa bahan *gelling agent* yang sering digunakan antara lain yaitu akasia, asam alginat, carbopol, gelatin, Na CMC, HPMC, metil selulosa, *xanthan gum* dan tragacant. *Hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) dipilih sebagai bahan *gelling agent* dikarenakan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hasyim, Faradiba, dan Baharuddin (2011) menyatakan bahwa penggunaan HPMC sebagai *gelling agent* memiliki kestabilan fisik paling optimal pada sediaan gel bila dibandingkan dengan *gelling agent* carbopol 934. Menurut Dabbagh, Ameri and Honarmand (2007) penggunaan HPMC sebagai *gelling agent* pada sediaan gel rektal memberikan stabilitas yang baik pada parameter pH, kandungan obat dan viskositas. HPMC dapat membentuk gel yang jernih dan bersifat netral dibandingkan dengan *gelling agent* yang lain, selain itu meskipun disimpan dalam jangka waktu lama pada suhu ruang HPMC memberikan stabilitas kekentalan yang baik dan tidak mengiritasi (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

Ketoprofen berdasarkan *Biopharmaceutical class system* (BCS) termasuk dalam *class* II dengan karakteristik permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah (Shohin *et al.*, 2011). Bioavailabilitas obat didalam tubuh dipengaruhi oleh kelarutan suatu obat. Beberapa cara untuk memperbaiki kelarutan obat antara lain *micronized*, membuat formula dalam bentuk emulsi atau mikroemulsi, bahan pembentuk kompleks dan salah satunya yaitu dengan penambahan surfaktan.

Surfaktan digunakan untuk memperbaiki sifat kelarutan ketoprofen yang rendah dengan cara menurunkan tegangan permukaan obat dengan medium yang berpengaruh terhadap pelepasan obat, sehingga tercapai bioavailabilitas obat dalam tubuh (Ansel, 1989). Salah satu surfaktan yang dapat digunakan adalah natrium lauril sulfat. Natrium lauril sulfat merupakan surfaktan *aniionik* yang memiliki manfaat sebagai bahan pendispersi, bahan pengemulsi, bahan peningkat kelarutan, bahan pensuspensi dan bahan pembasah (Rowe, Sheskey and Quinn 2009).

Pada penelitian ini, akan dibuat sediaan gel rektal ketoprofen dengan penambahan surfaktan natrium lauril sulfat dalam *gelling agent* HPMC. Sediaan gel rektal ketoprofen dalam penelitian ini dibuat dengan menggunakan tiga konsentrasi surfaktan natrium lauril sulfat yang berbeda, yaitu 0,5%, 0,75% dan 1%. Alasan pemilihan konsentrasi surfaktan ini berdasarkan pada penelitian yang dilakukan oleh Najmuddin *et al.*, (2013), Widiani (2013), dan Rohmah (2011). Menurut Najmuddin *et al.*, (2013) surfaktan natrium lauril sulfat dengan konsentrasi 0,25%, 0,5%, 0,75% dan 1% menyatakan bahwa konsentrasi 1% memiliki pelepasan terbesar namun menghasilkan buih yang banyak. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Widiani (2013), dilakukan formulasi sediaan gel kafein dengan surfaktan natrium lauril sulfat. Konsentrasi surfaktan yang digunakan yaitu

0%, 0,5% dan 1%. Dari hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa natrium lauril sulfat meningkatkan difusi kafein dari sediaan gel secara signifikan. Natrium lauril sulfat dengan konsentrasi 5% menunjukkan stabilitas pH, viskositas dan kadar obat tidak berubah selama penyimpanan. Penelitian yang dilakukan oleh Rohmah (2011) pada gel natrium diklofenak dengan variasi konsentrasi surfaktan natrium lauril sulfat yaitu 0,3%, 0,5% dan 1% menunjukkan bahwa konsentrasi 1% memiliki kemampuan penetrasi gel terbesar. Berdasarkan hasil penelitian terdahulu surfaktan natrium lauril sulfat dapat meningkatkan pelepasan obat, sehingga dalam penelitian ini digunakan konsentrasi surfaktan natrium lauril sulfat terendah adalah 0,5% dan konsentrasi surfaktan tertinggi adalah 1%. Konsentrasi yang terlalu tinggi juga mempengaruhi pelepasan obat dikarenakan surfaktan jenis anionik memiliki sifat sebagai *thickening agent* dan pembentuk busa.

Menurut Depkes R.I (2008) dosis ketoprofen untuk tujuan pemakaian secara rektal sebesar 100 mg. Pada penelitian ini digunakan ketoprofen dengan konsentrasi 2% dalam sediaan gel rektal dimana tiap *tube* (5g) mengandung 100 mg ketoprofen dengan aturan pakai satu kali sehari satu *tube* yang dilengkapi suatu aplikator untuk terapi analgesik dan antiinflamasi yang sistemik. Penelitian ini diawali dengan pembuatan formula gel HPMC yang mengandung ketoprofen 2% dengan variasi konsentrasi natrium lauril sulfat yang berbeda yaitu 0,5%, 0,75% dan 1% berdasarkan beberapa penelitian terdahulu. Sediaan gel tersebut selanjutnya dilakukan uji mutu fisik, penetapan kadar, dan uji pelepasan. Uji mutu fisik ini meliputi organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar, dan viskositas. Pada uji pelepasan obat dilakukan dengan menggunakan metode *franz diffusion cell*. Data yang dianalisis menggunakan metode *ANOVA one way* antara lain

daya sebar, viskositas, pH, penetapan kadar dan pelepasan obat. Analisis dilakukan untuk melihat ada tidaknya perbedaan yang bermakna antar bets dalam masing-masing formula, apabila antar bets tidak terdapat perbedaan yang signifikan ( $F_{hitung} < F_{tabel}$ ) maka dilanjutkan dengan analisis antar formula. Apabila hasil uji menunjukkan bahwa ada pengaruh perbedaan konsentrasi natrium lauril sulfat berbeda secara signifikan antar formula ( $F_{hitung} > F_{tabel}$ ) maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* yaitu *Tukey* untuk memperjelas perbedaan pada masing-masing formula (Field, 2000).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

1. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi natrium lauril sulfat (0,5%; 0,75%; 1%) pada mutu fisik dan disolusi sediaan gel rektal ketoprofen dengan *gelling agent* HPMC ?
2. Berapakah kadar natrium lauril sulfat yang memberikan efek terbaik terhadap laju disolusi sediaan gel rektal ketoprofen dengan *gelling agent* HPMC ?

## **1.3 Tujuan Penelitian.**

Tujuan penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi natrium lauril sulfat (0,5%; 0,75%; 1%) pada mutu fisik dan disolusi sediaan gel rektal ketoprofen dengan *gelling agent* HPMC.
2. Mengetahui kadar natrium lauril sulfat yang memberikan efek terbaik terhadap laju disolusi sediaan gel rektal ketoprofen dengan *gelling agent* HPMC.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Natrium lauril sulfat dengan berbagai konsentrasi pada sediaan gel rektal ketoprofen memberikan pengaruh terhadap mutu fisik dan laju disolusi. Pada konsentrasi 1% natrium lauril sulfat memberikan efek terbaik terhadap laju disolusi sediaan gel rektal ketoprofen dengan *gelling agent* HPMC.

#### **1.5 Manfaat Penelitian.**

Dari penelitian ini diharapkan data ilmiah yang diperoleh dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan bermanfaat dalam peningkatan kesehatan masyarakat. Selain itu dengan adanya hasil dari penelitian ini, dapat dikembangkan penelitian lanjutan. Penggunaan gel rektal ketoprofen, diharapkan dapat lebih diyakinkan pemakaiannya secara ilmiah dan efektif untuk memberikan efek yang diinginkan. Penelitian ini diharapkan pula dapat memberikan sumbangan yang berarti terhadap pengembangan ilmu pengobatan di Indonesia.